UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 4

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES MÉNINGITES OTOGÈNES

" LA PENICILLINE "

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1947

par

JEAN BERTROU

né le 10 Mars 1919 à Carcassonne (Aude)

MEMBRES DU JURY

MM. CALVET, Président
ANDRIEU, Assesseur
PLANQUES id.
CLAUX id.
VINCENT, Suppléant.

Imprimerie BONNAFOUS et FILS
48, r. Aimé-Ramond, Carcassonne

1947

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES MÉNINGITES OTOGÈNES

« LA PENICILLINE »

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548916_0051

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 4

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES MÉNINGITES OTOGÈNES

" LA PENICILLINE "

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1947

par

JEAN BERTROU

né le 10 Mars 1919 à Carcassonne (Aude)

MEMBRES DU JURY

MM. CALVET, Président
ANDRIEU, Assesseur
PLANQUES id.
CLAUX id.
VINCENT, Suppléant.

Imprimerie BONNAFOUS et FILS
48, r. Aimé-Ramond, Carcassonne

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. CALVET.
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER.
	GORSE
Professeurs honoraires	MM. DALOUS.
	ESCAT.
	RISPAL.
	LAFFORGUE.
	ARGAUD.
	MOOG.
	MERIEL.
	CAUBET.
	MAURIN
	RIBAUT.
	SERR.

Professeurs

Anatomie	MM. VALLOIS.
	CLERMONT.
Clinique médicale	TAPIE.
	ROQUES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL.
Clinique de neurologie et de psychiâtrie	RISER.
Clinique ophtalmique	CALMETTES.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL P.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Matière médicale	VINCENT.
Clinique obstérticale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Histoire naturelle	DELAS.
Médecine légale et déontologie	PLANQUES.
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Anatomie pathologique	FABRE F.
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Chimie biologique	MM. MONNIER.
Histologie et embryologie	N.
Pathologie interne	MOREL.

Professeurs sans chaire

Physiologie	MM. BAISSET
Obstétrique	GUILHEM.

Cours complémentaires

Cours d'obstétriques aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'ana. physio. et patho. aux é. s. f.	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIEP.
Chimie biologique	VALDIGUIEP.
Chimie minérale	BLANC.
Odonto-stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatogie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique.	BOUISSET
Microbiologie et hygiène pharmaceutique	BOUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULOCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Médecine sociale et du travail et A. S.	BONHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	SOULA.
Bactériologie	LAPORTE.
Clinique O.R.L.	CLAUX.

Agrégés en exercice

Histologie	MM. MAYER
Médecine	DARNAUD.
	GERAUD.
	GADRAT.
	DARDENNE.
	LAPORTE.
Anatomie	LAZORTHES.
Chirurgie	VIRENQUE.
	GRIMOUD.
	DIEULAFE
	RIEUNAUD.
	P. DAMBRIN.
Physique médicale	MARQUÈS.
Chimie	VALDIGUIE.
	BLANC.
Pharmacie	COUTURIER.
Ophtalmologie	DEODATI.
Secrétaire de la Faculté	DUCROS.

La Faculté déclare ne pas être responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Qui ont tout fait pour moi et auxquels je dois tout.

Puisse ce travail leur témoigner de ma gratitude et de ma profonde tendresse.

A MA FEMME

Chère compagne des jours heureux et difficiles, je dédie ce modeste travail en témoignage de mon amour.

A MA FILLE

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

avec mes pensées affectueuses.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur CALVET,

Doyen de la Faculté de médecine et de pharmacie
Professeur de clinique Oto-Rhino-Laryngologique
Laryngologiste du centre anti-cancéreux
Croix de Guerre.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance infinie pour ses leçons et ses conseils.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur agrégé ANDRIEU.

Pour le remercier de sa sollicitude et de ses nombreux conseils, en hommage de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur agrégé PLANQUES.

Qui fut pour nous un maître bienveillant, en témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur agrégé VINCENT.

Pour l'intérêt qu'il porte à notre travail et qu'il nous a manifesté durant nos études.

Monsieur le Docteur CLAUX,
chargé de cours à la Faculté.

En remerciement des conseils qu'il nous a prodigué dans l'élaboration de ce travail.

A MES MAITRES DE FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A Monsieur le docteur GIROU,

oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux.

En témoignage de ma reconnaissance pour les nombreux conseils qu'il n'a cessé de nous donner dans ses services hospitaliers.

INTRODUCTION

Depuis les progrès réalisés ces toutes dernières années dans le domaine de la chimiothérapie, il semble que le pronostic des méningites otogènes ait bénéficié d'une amélioration remarquable.

La mortalité de ces affections s'élevait autrefois à plus de 90 %. Toutes les tentatives thérapeutiques s'avéraient inefficaces, nous étions impuissants et ces malades mouraient presque tous sous nos yeux.

Aussi de nombreux auteurs se sont-ils efforcé de solutionner ce problème si troublant et si angoissant des oto-méningites.

En 1935, MOULONGUET et PIQUET publient un intéressant rapport sur le traitement de ces affections à la société française O.R.L.

En 1936, les expériences de notre Maître, le professeur CALVET, sur la lyse du pneumocoque par la bile semblaient devoir nous apporter un espoir lorsqu'il vit son travail s'effacer par les progrès réalisés ces toutes dernières années dans le domaine de la chimiothérapie.

En 1937, l'école pasteurienne fait connaître l'action thérapeutique puissante d'un dérivé organosoufré : le 1162 F.

Enfin, en 1939, une nouvelle venue dans le domaine de la Chimiothérapie, la Pénicilline, allait encore une fois permettre de renverser le pourcentage des mortalités et des guérisons en faveur de ces dernières. Douée d'une action énergique et polyvalente, fort peu toxique, possédant au plus haut degré les qualités de l'antiseptique idéal,

elle allait, vis-à-vis des méningites otogènes, nous faire gagner un terrain analogue aux sulfamides dans les méningites cérébro-spinales et l'érysipèle.

Nous avons pensé qu'il était indispensable, avant de montrer la part qui incombait à la Pénicilline dans le traitement des méningites otogènes, de rappeler quelques notions générales sur la physio-pathogénie de ces affections et d'indiquer rapidement les moyens utilisés jusqu'à ces dernières années pour améliorer leur pronostic.

Nous avons adopté le plan suivant :

I. — Rappel de quelques notions générales :
— Physio pathogénie, clinique, diagnostic.

II. — Traitement des méningites otogènes avant la Pénicilline :
— Traitement chirurgical.
— Traitement médical.

III. — Pénicillinothérapie.

IV. — Observations.

V. — Conclusions.

CHAPITRE I

Considérations Générales

PHYSIO - PATHOGENIE

La fréquence des manifestations méningées survenant au cours des suppurations aiguës ou chroniques de l'oreille s'explique par le fait de la proximité des cavités oto-mastoïdiennes de la cavité endocranienne. Toutes les suppurations auriculaires, même les simples furoncles, sont à craindre.

DANS LES OTITES CHRONIQUES l'infection peut gagner les méninges par plusieurs voies.

Voies labyrinthiques : généralement la plus fréquente. — « Un malade atteint d'otite moyenne « suppurée, disait LERMOYEZ, a une chance sur « 600 de faire une complication méningée, mais « dès le moment où son oreille interne est atteinte, ses malchances s'élèvent à 1 contre 8 ». L'infection progresse soit par les fenêtres, soit par une fistule du canal semi-circulaire horizontal, plus rarement par le promontoire. De là, l'infection gagne les méninges par le conduit auditif interne, l'aqueduc du limaçon ou du vestibule.

Ostéite de proche en proche. — Cette ostéite siège, par exemple, au niveau du toit de l'attique qui est très mince ; elle évolue souvent de façon sournoise alors que l'otorrhée est minime. Cette ostéite peut encore siéger dans les cellules de la

zone sous antrale profonde au contact de la dure mère cérébelleuse. C'est parfois une ostéite de la pointe du rocher particulièrement grave, car elle se draine mal et on sait que l'abcès apical a une particulière tendance à s'ouvrir dans les méninges. Signalons le processus destructif du **cholesteatome** qui, par le simple fait de son extension progressive, érode et met à nu les organes voisins (méninges et labyrinthe). D'après SCHEIDE, sa fréquence est de 90 % dans l'otorrhée purulente. Une méningite septique vient enfin souvent mettre un terme à une thrombo-phlebite du sinus latéral ou à un abcès du cerveau.

DANS LES OTITES AIGUES. — La méningite survient, tantôt d'une manière précoce, foudroyante, au-dessus de toute thérapeutique ; l'infection a gagné les méninges sans stade d'ostéite intermédiaire, soit par la voie lymphatique, par les gaines périveineuses pseudolymphatiques, soit à la faveur d'une déhiscence du tegmen, surtout chez l'enfant. Tantôt, et plus rarement, c'est à la suite d'une labyrinthite aiguë compliquant une otite aiguë que survient la complication méningée précoce.

Dans les otites prolongées on voit survenir la méningite suivant le même processus que lors d'une otite chronique par lésions ostéitiques juxta-méningées ou par labyrinthite tardive.

***

Par ces différentes voies, l'infection va donc se propager aux fosses cérébrales moyennes et postérieures, mais, fait intéressant signalé par JENKINS :

— lorsque l'infection se fait dans la fosse cérébrale moyenne, elle frappe les espaces sous arachnoidiens généralement en haut et en dedans dans

la fosse temporo-sphénoïdale vers le lac sylvien et, tant que le lac central n'est pas envahi, il n'y a pas de réaction dans le liquide céphalo-rachidien.

— lorsqu'elle se fait dans la fosse cérébrale postérieure, l'extension au lac central est plus directe. Particulièrement, la voie des aqueducs ou du canal petro-mastoïdien donnerait une généralisation d'emblée.

Si donc, le syndrôme méningé éclate parfois brutalement, il peut aussi s'installer lentement car le plus souvent il existe un certain temps entre la fusée intra-méningée et la généralisation. Notre principale préoccupation va être de dépister ces signes prémonitoires de la méningite qui nous permettront dans bien des cas, d'agir utilement avant l'infection massive et la colonisation microbienne dans le liquide céphalo-rachidien.

CLINIQUE

Quels vont être ces signes de début qui nous permettront de poser un diagnostic précoce ?

Signes fonctionnels. — La céphalée légère au début, augmentant d'intensité assez rapidement, se localise parfois dans la région temporo-sphénoïdale du côté malade pour se transformer en hémicranie.

On observera, de plus, une photophobie précoce. Il n'y aura pas de contractures ; le malade se tient toutefois en chien de fusil.

La rachialgie ou plus exactement une douleur lombaire ou coccygienne irradiant vers les jambes peut également annoncer le début de l'envahissement des méninges.

Signes physiques. — Il existe simplement une légère hyperesthésie cutanée de la face. Sensibilité à la pression de la région retro-mandibulaire (signe de KNICK), douleur à la pression des muscles de la nuque (signe de KULENKAMPF) ou à la mobilisation de la tête.

Troubles psychiques. — Se traduisant par un caractère instable, une hyperexcitabilité vis-à-vis des bruits extérieurs.

Signes généraux. — Peu marqués, la température s'élève légèrement, elle marque le soir 38° et le pouls est en rapport avec la température.

Mais il arrive que la méningite s'installe d'une façon plus rapide. Elle s'annonce par une brusque élévation de la température qui va suivre une courbe ascendante et une succession rapide de phénomènes qui constituent d'emblée le tableau de la période d'état.

***

Nous n'insisterons pas sur le tableau clinique de la période d'état et de la période terminale. Disons simplement que le trépied méningitique toujours au complet, est constitué par :

— la **céphalée** atroce, arrachant des plaintes au malade, ne manque jamais.

— les **vomissements** constants, en fusée, de type cérébral.

— la **constipation** est opiniâtre.

— la raideur est intense, trismus, Kernig, etc..., les réflexes tendineux et cutanés sont exagérés.

— la température est élevée à 40°.

Ensuite le malade tombe dans un coma progressif ; si l'on n'intervient pas, des troubles sphincté-

riens s'installent, puis des troubles bulbaires avec pauses respiratoires et la mort survient après une agonie de plusieurs heures.

FORMES CLINIQUES.

Nous considérons simplement :

— **la forme évoluant au cours d'une otite avérée.** Ici l'origine otitique est évidente, la maladie n'est alors qu'un épiphénomène au cours d'une otite nettement reconnue.

— **la forme en apparence primitive.** — Nous avons déjà dit que le début d'une méningite pouvait être brutal, l'infection ne faisant que traverser l'oreille, en présence de ces formes en apparence primitive, il faut toujours penser à une lésion des oreilles en dehors peut-être des infections cérébro-spinales à méningocoques. Ce cas, toutefois, est encore discuté ; le méningocoque lui-même empruntant parfois la voie otitique pour gagner les méninges. LERMOYEZ a, en effet, montré que lorsque le méningocoque emprunte cette voie, il détermine une otite moyenne toujours très légère passant parfois inaperçue.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des méningites otogènes est uniquement basé sur l'examen clinique que nous n'étudierons d'ailleurs pas ici et sur l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Un seul fait sera intéressant : y a-t-il ou n'y a-t-il pas de germes ?

— **Il y a des germes.** — Dans ce cas, nous nous efforcerons de faire un diagnostic bactériologique

précis qui permettra à lui seul des déductions thérapeutiques et pronostiques.

— **Il n'y a pas de germes.** — Il nous faudra alors étudier et suivre la réaction cellulaire.

Tant que la lymphocytose reste pure, la réaction méningée a des chances d'être amicrobienne.

Lorsqu'il y a polynucleose, si les éléments sont peu altérés, la méningite peut rester ou devenir aseptique. Cette évolution favorable se confirme si la lymphocytose se substitue à la polynucleose.

La méningite microbienne est à redouter si la polynucleose augmente et surtout s'il y a désintégration des éléments cellulaires. Enfin, la présence des microbes est un signe de certitude.

Lorsque les microbes sont peu nombreux et ne s'accompagnent pas de désintégration cellulaire, le pronostic reste favorable ; il peut se faire, dans ce cas là, qu'il ne s'agisse que de microbes de passage ou de sortie et non pas de méningite vraie. Mais, si leur nombre s'accroît au fur et à mesure des examens, l'infection généralisée des espaces s/arachnoïdiens est à craindre. Aussi n'est-ce pas des examens isolés, mais des contrôles quotidiens répétés qui établiront le pronostic d'une méningite.

Disons, pour terminer, que le prélèvement doit être très correct, la plupart des germes sont en effet très sensibles. Ne nous fions pas à un examen négatif si le malade a déjà reçu des sulfamides et de la pénicilline, des doses infimes de médicament suffisent à amener des troubles morphologiques dans les éléments du liquide céphalo-rachilien. C'est ainsi que de nombreuses méningites à liquide céphalo-rachidien purulent aseptique ne sont qu'apparemment amicrobiennes.

*
**

Il paraîtra peut-être superflu que nous nous étendions ici sur ces quelques notions de clinique, mais une méningite otitique le plus souvent est une méningite évitable ou tout au moins curable à son début, si l'on intervient avant que l'inflammation des méninges ne soit trop étendue.

Dans ces conditions, ce que l'on doit demander au médecin en présence d'un malade porteur d'une otite moyenne aiguë ou chronique en apparence torpide et inoffensive, c'est de reconnaître dès leur apparition les premiers signes des méningites. (Rappelons que l'exploration de l'oreille moyenne rentre dans les exigences de l'examen du méningitique) et de poser les indications du traitement médico-chirurgical que nous allons maintenant étudier.

CHAPITRE II

Traitements des méningites otogènes avant la Pénicilline

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement médical des méningites otogènes à lui seul, n'est pas suffisant. Il est vain, en effet, de stériliser le liquide céphalo-rachidien, si la source même de l'infection persiste. A ce dernier nous devons adjoindre un traitement chirurgical. Il est illogique de penser que le foyer osseux, cause de l'ensemencement labyrinthique ne pourra pas être à nouveau le point de départ vers les méninges.

La ligne de conduite jusqu'à ces dernières années était de faire une cure radicale. On ne pouvait espérer guérir la méningite d'une façon définitive que lorsque tout foyer générateur osseux était enlevé. Pour nous, loin de négliger l'importance du foyer infectant, il semble que nous pouvons assouplir cette ligne de conduite évidemment un peu stricte.

Tout est subordonné à notre avis à l'ancienneté des lésions auriculaires.

— **Dans l'otite chronique :** nous nous rallions à la méthode interventionniste. Il faut opérer de suite et faire un évidement pétro-mastoïdien élargi avec vérification de tous les foyers cellulaires accessibles.

— **Dans le cas où la méningite survient au cours d'une otite aiguë,** nous devons partir pour une mastoïdectomie et non pas d'emblée pour un évidement.

Grâce à ce seul traitement, Monsieur le Professeur CALVET a eu trois guérisons.

Si, au cours de l'opération il nous semble qu'en faisant notre mastoïdectomie, nous avons enlevé toutes les parties suspectes, nous en resterons là ; nous instituerons un traitement médical approprié et nous surveillerons les signes cliniques.

Pourquoi, en effet, aurions-nous décidé d'emblée une opération mutilatrice qui aurait assourdi notablement notre malade pour le restant de ses jours ?

Au contraire, après l'intervention telle que nous la concevons, deux éventualités s'offrent à nous :

— La méningite guérit rapidement et, dans ce cas, notre traitement conservateur est suffisant.

— Les signes méningés s'aggravent, surtout les liquidiens. Dans ce cas, nous n'hésiterons pas, il faut réintervenir ; le malade est en danger et le danger vient du fait que la source de l'infection n'est pas tarie ou est mal drainée.

Nous devons nous laisser guider par les lésions et les rechercher partout où elles doivent exister. Nous citerons, pour imager ce texte, une observation résumée, empruntée à la thèse de MARCAILLOU :

— ROSETTE R..., 17 ans, opérée par M. le Professeur CALVET pour mastoïdite compliquée de méningite.

Malgré l'intervention, le 5e jour, le syndrôme méningé réapparait. La ponction lombaire ramène un liquide louche à streptocoque.

Les sulfamides n'amenant pas une rémission des signes cliniques et de la température, nouvelle intervention qui permet de retirer un sequestre de 3 à 6 mm. du toit de la caisse.

Le lendemain, regression des signes cliniques et guérison complète en quelques jours.

D'après cette observation, nous voyons qu'il a été possible de se contenter au début d'une simple mastoïdectomie sans cure radicale. Mais, par la suite, on n'a pu éviter cette cure à cause du sequestre du toit de la caisse qui entretenait la méningite.

— Après avoir ouvert et drainé le foyer infectant, nous devons rechercher la voie de l'infection et la poursuivre jusqu'à la dure-mère.

La conduite à tenir est différente suivant les cas.

Il y a labyrinthite : nous trépanerons le labyrinthe en avant du facial, en suivant la technique de HAUTANT ou mieux encore celle de NEUMANN qui a ici l'avantage de découvrir les méninges.

Il y a thrombo-phlébite : Nous dénuderons le sinus en poursuivant la dénudation en haut et en bas jusqu'à ce qu'on trouve une paroi sinusienne normale sans lésion de péri-phlébite. Nous pourrons alors, suivant les lésions, soit ouvrir le sinus, soit faire l'opération de GRUNERT.

Il y a ostéite profonde du rocher : Après avoir fait un évidement petro-mastoïdien, nous rechercherons le foyer d'origine qui peut être antérieur ou postérieur et terminerons l'opération par un curetage soigneux du foyer.

S'il y a atteinte de l'apex, nous ferons une exploration directe par la voie du canal carotidien préconisée par RAMADIER.

Il y a abcès temporo sphénoïdal ou cérébelleux : Souvent nous avons à faire à une méningite traînante ; un beau jour il y a rupture de l'abcès, infection massive des méninges et mort. Dans ce cas, nous devrons nous efforcer de faire un diagnostic clinique précis. Le diagnostic une fois posé, nous devrons aller à la recherche de l'abcès et mettre la dure-mère à nu sur une assez grande étendue.

Le traitement chirurgical doit donc avoir pour but de supprimer le foyer causal de l'infection et d'éviter ainsi de nombreux essaimages microbiens dans les espaces sous-arachnoïdiens. Il a une importance primordiale. Il doit être précoce et immédiat et reste à la base du Traitement des méningites d'origine otogènes.

Dans ces méningites, la collaboration médico-chirurgicale est donc particulièrement utile et indispensable.

TRAITEMENT MEDICAL

Pendant longtemps, le traitement médical des méningites otogènes était purement symptomatique.

Les médications locales dans les espaces sous-arachnoïdiens, soit bactéricide (urotropine, électrogol), soit de choc (protéïne, caséïne), soit immunisantes (auto-vaccins), ainsi que la sérothérapie, n'ont en général donné que des résultats décevants.

Enfin en 1935, l'école pasteurienne, avec MM. TREFUEL, NITTI et BOVET, fait connaître l'action thérapeutique puissante d'un dérivé organo-soufré, le P. amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F, qui allait permettre de transformer le pronostic autrefois fatal des méningites otogènes.

Nous ne nous attarderons pas ici à décrire les règles de conduite que de nombreux auteurs, parmi lesquels Messieurs les Professeurs CALVET et PLANQUES, ont eu le mérite de codifier et qui doivent nous guider dans l'emploi des sulfamides dans le traitement des méningites otogènes : (thèse de MARCAILLOU : Contribution au traitement des méningites otogènes, Toulouse 1945).

Nous nous permettrons d'insister simplement sur l'importance du taux de la sulfamidémie : biologistes et médecins nous ont, en effet, appris que l'activité d'un organo-soufré est directement en rapport avec la concentration du produit ; qu'il s'agisse d'un bouillon de culture, d'une souris ou d'un malade. Le degré de concentration doit donc dépendre de l'espèce des germes, de leur virulence et, facteur trop méconnu, de leur nombre (NITTI). Aussi, la posologie doit-elle varier suivant les cas envisagés.

Le taux actif de la sulfamidémie a été bien discuté ; à l'heure actuelle nous pensons que des concentrations de 80 à 100 mmg. par litre dans le liquide céphalo-rachidien sont nécessaires.

Il est enfin indispensable de répartir régulièrement dans les 24 heures des doses également divisées pour éviter des creux pendant lesquels la sulfadémie tombe au-dessous du taux actif.

POSSIBILITÉS DES SULFAMIDES.

Il a été établi que le sulfamide n'est pas bactéricide, qu'il ne détruit pas le microbe, mais qu'il est **bactériostatique,** c'est-à-dire qu'il arrête son développement et sa pullulation tant que l'organisme reste sous son influence. De plus, si l'on prolonge l'action du sulfamide, sans être détruit, le microbe se modifie peu à peu, perd son aptitude à se multiplier et finit par disparaître dans les cultures. Comme l'a dit TREFOUEL, « les bactéries étant

« arrêtées dans leur croissance, les réactions na-
« turelles de défense de l'organisme n'étant nulle-
« ment entravées, l'action bactériostatique in vi-
« tro se transforme en action bactéricide in vivo ».

Mais cette action bactériostatique des sulfamides si nette sur des germes extrêmement virulents, à condition qu'ils soient peu nombreux, était, par contre, insuffisante, impuissante vis-à-vis d'infections à germes très nombreux ; fussent-ils peu virulents. C'est ainsi que dans les véritables septicémies, dans lesquelles l'invasion sanguine est extrêmement importante, de 20 à 50 germes au plus, bien souvent, par centimètre cube de sang, la chimiothérapie se montrera impuissante à juguler l'infection.

Rappelons, enfin, l'extrême polyvalence du sulfamide. Le **streptocoque**, le **gonocoque,** le **méningocoque** sont très sensibles à son action et des doses relativement peu élevées guérissent l'animal infecté.

Par contre, les affections à **bacille de PFEIFFER** réagissent très mal à la sulfamidothérapie.

Le **Pneumocoque** et l'**Enterocoque** sont considérés comme habituellement peu sensibles.

Pour le **staphylocoque :** le Protonsil, le sulfamilamide, l'Uliron et la sulfapyridine ont causé de nombreuses déceptions.

Quand aux infections à **germes anaerobies,** ils sont également très peu sensibles.

AVANTAGES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE.

Quel que soit le mode d'administration, l'imprégnation sulfamidée s'effectuera par voie sanguine dans tout l'organisme de l'individu.

De plus, les sulfamides franchissent les diverses barrières représentées par les séreuses, c'est ainsi que FULLER et MARSHALL les premiers, montrèrent que ces corps traversaient facilement les mé-

ninges. A quelques rares exceptions, **il n'y a donc pas de barrière méningée.** Mais il y a un double décalage de la courbe de la sulfamidorachie sur celle de la sulfamidémie. Il y a un décalage dans le temps, car les sulfamides sont décelés dans le L.C.R. deux heures environ après l'apparition dans le sang. Pour une posologie fixe, la sulfamidorachie n'atteint son maximum que vers le troisième jour. Mais il y a ainsi un décalage de niveau, car les taux dans le L.C.R. restent toujours inférieurs de 20 à 30, à ceux du sang.

Nous aurons intérêt, tout au moins au début, à injecter le sulfamide directement dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Peu importe donc le mode d'admission du médicament dans l'organisme.

Il n'en est pas de même pour l'os qui, lui, est peu perméable. On sait, en effet, aujourd'hui qu'il s'imprègne mal d'où nécessité de sulfamidothérapie locale et surtout nécessité d'un traitement radical du foyer auriculaire.

RÉSULTATS.

Avant la sulfamidothérapie, le pronostic des méningites otogènes était très grave ; actuellement, nous pouvons considérer les résultats suivants comme probants de l'action bienfaisante des sulfamides :

— **Méningites à méningocoque.** — La mortalité depuis l'avènement des sulfamides est tombé de 50 % à 6,9 % (W. PULVER).

— **Méningites à pneumocoque.** — La mort survenait dans 90 % des cas ; depuis les sulfamides : 40 % de décès.

— **Méningites à streptocoque.** — Cette affection entraînait la mort dans 97 % des cas jusqu'au jour où la thérapeutique par les sulfamides l'a abaissé aux environs de 18 %.

— **Méningites à bacilles de PFEIFFER.** — Ces affections réagissent très mal à la sulfamidothérapie ; elles présenteraient (thèse de M. ROUX-MORIN) une mortalité de 41,6 % chez l'adulte.

— **Méningites à staphylocoque.** — Elles sont très rares et il semble que les sulfamides n'ont aucune action bienfaisante.

*
**

Si l'on a essayé d'expliquer ces échecs, et si de nombreux commentaires ont été publiés sur les causes qui contrarient la guérison des méningites otogènes par la sulfamidothérapie, en attribuant l'absence de résultats satisfaisants à la nature du médicament, à une mauvaise posologie, à l'imperméabilité des méninges aux sulfamides, à l'existence d'une collection encéphalique non repérée, à une infection mixte bacillaire pyogène et, enfin, à la possibilité d'un blocage ventriculaire, il n'en reste pas moins vrai que bon nombre de méningites otogènes bien traitées chirurgicalement et médicalement ne parvenaient à guérir jusqu'au jour où une nouvelle venue dans le domaine de la chimiothérapie « La Pénicilline » allait permettre d'améliorer encore une fois le pronostic autrefois fatal des méningites otogènes.

CHAPITRE III

Pénicillinothérapie dans les méningites otogènes

Ce n'est qu'en 1945 que nous pûmes expérimenter dans nos services hospitaliers cette nouvelle arme thérapeutique qu'était la Pénicilline. Bien vite nous nous sommes rendus compte que son emploi impliquait une véritable cure qui devait être ordonnée, précisée et bien conduite.

Après avoir rappelé quelques notions générales sur ce médicament, nous nous efforcerons, à la lumière d'observations prises dans nos services, d'indiquer notre point de vue dans la conduite à tenir au cours du traitement des méningites otogènes.

MODE D'ACTION.

Malgré les recherches poursuivies depuis plus de 16 ans, nous savons assez peu de choses au sujet du mode d'action de la Pénicilline contre le microbe. De plus en plus, à l'heure actuelle on tend à admettre que la Pénicilline présente trois phases distinctes dans son action : elle peut être bactériostatique, bactéricide et bactériolytique selon les conditions.

L'activité bactéricide de la Pénicilline étudiée en particulier par HOBBY, MEYER et CHAFFÉE, contraste avec l'action surtout bactériostatique des sulfamides. Certaines des constatations qui

ont permis cette conception sont le fait que des concentrations très inférieures de pénicilline de l'ordre de 1/10 de la concentration nécessaire pour obtenir une dose bactériostatique peuvent amener chez le microbe des changements morphologiques importants. On a également constaté que la Pénicilline avait une action bactéricide par lyse sur le microbe à l'époque de sa reproduction par division.

LEVADITI a démontré que, dans certaines conditions expérimentales, la lyse du microbe n'est pas complète, après un arrêt plus ou moins long la prolifération reprend. Sa multiplication s'arrête donc tandis que la respiration et la vitalité des germes persistent. DUBOS ajoute à ces constatations qu'à la division cellulaire se substitue une production de micro-organismes géants qui a lieu pendant quelques stades et ainsi échappent à la mort des germes qui étaient en retard au point de vue de la division.

On a tiré des règles thérapeutiques de cette « rémanence » des germes persistants et BIGGER est allé jusqu'à proposer des cures intermittentes de pénicilline, pour les laisser réapparaître à des stades sensibles et les atteindre définitivement.

ACTIVITÉ ANTI-MICROBIENNE DE LA PENICILLINE.

Nous avons déjà dit que les sulfamides agissent surtout sur un faible nombre de germes microbiens et que leur activité est très discutable dans les grands syndrômes septicémiques.

Contrairement aux sulfamides, la Pénicilline à dose active n'est que très partiellement gênée par l'effet du nombre des germes, leur augmentation n'influant que d'une manière restreinte et progressive, longtemps insensible (NITTI, FOSSAERT et FAUVET).

Comme pour les sulfamides, tous les microbes ne sont pas sensibles à l'action de la Pénicilline. En effet, si elle se montre bactériostatique pour certains microbes, elle n'a malheureusement que peu ou pas d'effet pour un certain nombre d'autres. Aussi nous pensons qu'il y a intérêt à faire des recherches bactériologiques spéciales avec culture en présence de « pénicillinase ».

Le pouvoir de division d'un microbe semble de plus intervenir et les microbes doués d'un pouvoir considérable de division seront presque toujours résistants à la Pénicilline.

FLOREY, à propos d'une classification des microbes sensibles ou non, fait remarquer qu'en général les Microbes **gram + et les cocci gram + sont sensibles** à son action et que, par contre, **les baccilles gram — y sont résistants.** (Observation n° 11). La sensibilité à la Pénicilline varie aussi entre les souches des différents germes, fait intéressant, car, en présence d'une souche fortement résistante, il sera important d'augmenter les quantités de médicament administré pour éviter les échecs possibles et les rechutes.

MODE D'ADMINISTRATION.

Des travaux expérimentaux faits sur l'animal, puis sur l'homme, il ressort que la Pénicilline ne peut être utilisée que par voie parentérale.

Après une **injection intraveineuse** de 15.000 U.O., FLEMMING montre qu'en quelques secondes on trouve dans le sang une concentration de 4 U.O. par centimètre cube de sérum qui tombe après dix minutes à 0,5 U.O. ; après 30 minutes, 90 % du médicament ont disparu du sang. La voie intraveineuse donne donc, sitôt l'injection, une forte concentration-suivie d'une chute rapide. Ce qui nécessitera la répétition toutes les 2 ou 3 heures ou l'administration du produit goutte à goutte.

A ce mode d'administration nous préférons la **voie intramusculaire** qui paraît constituer actuellement le procédé de choix ; les injections étant pratiquées toutes les 3 heures. Elle nous permettra d'atteindre par voie sanguine le germe infectieux causal et permettra ainsi d'éviter les complications secondaires fréquentes.

Nous utilisons d'ordinaire la concentration de 10.000 U.O. par centimètre cube (solution mère). Cette concentration peut d'ailleurs être portée sans inconvénient à 20.000 U.O. par centimètre cube et nous arrivons à administrer 160.000 à 250.000 U.O. par 24 heures, suivant le germe.

Les injections intra-musculaires ont de grands avantages sur les autres.

Elles nous permettent d'obtenir une plus forte concentration pendant un temps plus long que par la voie veineuse, bien que la concentration dans le sang soit plus faible au début.

Elles sont d'une technique très facile et, ainsi, peuvent être confiées à un personnel infirmier.

Bonne tolérance du médicament par le patient.

Mais, dans les méningites otogènes, le traitement pénicilliné devra être **avant tout local** et consistera en **injections intrarachidiennes** de Pénicilline. Le traitement général n'interviendra qu'à titre secondaire et, ceci se conçoit facilement, si l'on se rappelle que chez un individu normal la Pénicilline ne passe pas ou en très faible quantité, contrairement aux sulfamides, du courant sanguin, dans les méninges. Lorsque les méninges sont enflammées, la quantité de Pénicilline trouvée dans le liquide céphalo-rachidien est à peine décelable et toujours insuffisante pour avoir une active thérapeutique ; ces faits, bien établis, obligent à injecter la Pénicilline par voie rachidienne.

En effet, une fois dans le liquide céphalo-rachidien, la Pénicilline diffuse peu et y reste longtemps à de fortes concentrations. On a constaté que, chez des sujets à méninges saines ayant reçu 10.000 U.O. par voie intra-rachidienne, 6 heures après l'injection on retrouvait 2,5 U.O. par c.c. de liquide céphalo-rachidien et 0,08 U.O. trente heures après l'injection ; chez les sujets à méninges altérées, la Pénicilline filtre très légèrement et, après une injection par voie lombaire de 10.000 U.O., on ne retrouve dans le liquide céphalo-rachidien, après 6 heures, que 0,625 U.O. par c.c. et, 17 heures après 0,08 U.O.

Dans le sang, alors que, chez un sujet à méninges saines on ne peut déceler la Pénicilline, chez un sujet atteint de méningite on note dans le sang, 1 heure après l'injection, une concentration de 0,78 U.O. par c.c.

Nous jugeons inutile de faire plus de deux injections rachidiennes par 24 heures, car après ce laps de temps de fortes concentrations de Pénicilline se retrouvent encore dans le liquide céphalo-rachidien. Pour ce qui est des doses employées, la plupart des auteurs anglais avec FLEMMING et EVANS conseillent l'injection de 5.000 à 10.000 U.O. par 24 heures. Les Américains vont jusqu'à 20.000 U.O. Quant à nous, suivant le germe, nous n'hésitons pas à administrer jusqu'à 40.000 et 50.000 U.O. par 24 heures.

Signalons l'intérêt qu'il y aurait à notre avis à substituer la voie **sous-occipitale** à la voie lombaire. D'une technique tout aussi facile, cette ligne de conduite aurait l'avantage de porter le médicament directement dans les espaces cérébraux et de favoriser sa diffusion.

Nous ne saurions cependant passer sous silence les résultats que l'on doit attendre d'une thérapeutique qui consisterait à porter directement une so-

lution de Pénicilline au **contact du foyer infectant.** PICQUET ne cite-t-il pas le cas d'un malade guéri en 48 heures d'une méningite à mucosus sans injection intra-rachidienne, par le seul fait d'une mastoïdectomie élargie et la désinfection de l'os par un traitement pénicillinique local.

ACTION DE LA PÉNICILLINE SUR LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

La Pénicilline est bien tolérée par voie rachidienne : elle teinte légèrement le liquide en jaune clair ou jaune ambré, suivant les solutions utilisées. Injectée à une dose supérieure à 10.000 U.O., elle produit une réaction cellulaire, mais aucun autre accident, sinon parfois une légère céphalée.

Madame ENJALBERT et M. MONNIER (TOULOUSE Médical Novembre 1946), ont montré qu'à un déroulement normal et heureux des faits cliniques vers la guérison correspond une variation cytologique importante du liquide C.R. Après le balayage microbien dû à la Pénicilline qui réduit en quelques heures le stade primitif de pullulation microbienne, les polynucléaires apparaissent intacts. En réalité, ce ne sont là que des éléments de défense dont la présence n'est pas spécialement rassurante, seule l'apparition des cellules « monocytes » font interpréter le résultat comme « formule de guérison ».

Il y a formule de guérison devant la persistance et l'accroissement du nombre de ces monocytes, leur aspect vacuolaire, et la diminution du nombre des polynucléaires dont le noyau prend de plus en plus un aspect picnotique.

En même temps que le monocyte apparaît au cours de l'évolution heureuse des états méningés, le petit lymphocyte peut entrer pour 10 ou 15 unités dans le pourcentage cellulaire du culot.

Exprimés en chiffres qui ont la rigueur un peu absolue d'un schéma, mais donnent une impression réelle, voici ce que donne le pourcentage des cellules dans le culot de centrifugation d'un liquide de C.R. de méningite aiguë fait chaque jour au cours du traitement pénicilliné :

1°) Polynucleaires 100, germes + + +
2°) Polynucleaires 95, Monocytes 5 , germes 0.
3°) Polynucleaires 50, Monocytes 40, Lympho 10.
4°) Polynucleaires altérés 20, Monocytes 60, lymphocytes 10, cellules vacuolaires, 10.
5°) Polynucleaires picnotiques 10, Monocytes altérés, effilochés, vacuolaires : environ 80, Lymphocytes, 10.

Tant qu'on poursuit les injections de Pénicilline, on retrouve dans le liquide C.R. 30 à 40 Cellules au millimètre cube et cette réaction « résiduelle » n'est pas une contre indication à suspendre le traitement.

RÉSULTATS.

Nous avons montré, tout à l'heure, l'amélioration notable du pronostic des méningites otogènes grâce à la sulfamidothérapie. La Pénicilline, à son tour, va nous permettre de ramener à **20 ou 30 % seulement les cas de morts** dans de telles affections.

Voyons en quelques mots, les résultats obtenus pour chaque germe en particulier :

— **Méningites à méningocoques.** — Résultats remarquables puisqu'on enregistre 99 % de guérisons.

— **Méningites à streptocoques.** — Déjà considérablement transformé par les sulfamides, le pronostic des méningites à streptocoque a été, lui aussi, amélioré par la Pénicilline puisqu'on observe aujourd'hui de 98 % à 100 % de guérisons.

— **Méningites à pneumocoques.** — La première statistique importante fut établie par :

KEEFER, BLAKE : 21 cas — 8 guérisons
DAWSON, HOBBY : 4 cas — 4 guérisons
CAIRNS, DUTHIE : 16 cas — 12 guérisons

— **Méningites à staphylocoques.** — Ces méningites sont exceptionnelles ; signalons toutefois que :

ABRAHAMS et CHAIN : 1 cas — 1 guérison
LYONS : 2 cas — 2 guérisons
EVANS : 2 cas — 2 guérisons
DAWSON, HOBBY : 1 cas — 1 décès

Les cas observés dans nos services se répartissent de la façon suivante :

Méningites apparemment amicrobiennes ..... 5 cas — 4 guérisons
Méningites à streptocoques 1 cas — 1 guérison
Méningites à pneumocoques ..... 1 cas — 1 guérison
Méningites à strepto-staphylocoques ..... 1 cas — 1 décès
Méningites à staphylocoques doré ..... 1 cas — 1 décès
Méningites à microbes gram + et cocci + ... 1 cas — 1 guérison
Méningites bacilles gram — 1 cas — 1 décès

ECHECS DE LA PÉNICILLINOTHERAPIE.

Les résultats obtenus avec la Pénicilline sont certainement supérieurs à ceux que l'on observe avec la sulfamidothérapie qui a cependant constitué un énorme progrès. Toutefois, le pourcentage des décès est encore bien élevé.

Peut-on expliquer ces échecs ?

Nous considérerons que l'efficacité de la Pénicilline dépend de plusieurs facteurs :

Si, comme nous l'avons déjà dit, la Pénicilline peut agir sur un nombre considérable de germes même concentrés réunis dans un volume réduit, il n'en reste pas moins vrai que son action est bien moins efficace lorsqu'il y a généralisation de l'infection. C'est ainsi que, chez des malades vus tardivement, à grosse densité microbienne, il nous faudra rarement compter sur elle. (Observation n° 8).

Nous savons, d'autre part, que, comme pour les sulfamides, tous les microbes ne sont pas sensibles à l'action de la Pénicilline. L'identification et la différenciation du germe pathogène sera donc toujours la première chose à faire. Il sera complètement inutile de s'adresser à la Pénicilline dans les cas d'une affection causée par des microbes résistants, ce sera même nuisible si cet essai doit retarder une thérapeutique efficiente. Toutefois, comme le fait remarquer FLOREY, son action pour éliminer les microbes sensibles, même si ceux qui leur sont associés persistent, pourra être d'un grand profit dans les infections mixtes.

La Ponction lombaire, avons-nous dit, permet de porter la Pénicilline in loco ; faut-il encore que la longue distance à parcourir par le médicament avant d'atteindre la boîte crânienne soit libre. Certains germes, en effet, ont la faculté de produire de fausses membranes qui établissent une cloison étanche entre les espaces sous-arachnoïdiens céphaliques et lombaires. (Observation 10).

Lorsque la guérison se fait attendre, qu'il existe des signes de méningite basilaire ou des symptômes pouvant faire redouter un cloisonnement, nous pensons qu'il y a intérêt à injecter la Pénicil-

line directement dans les ventricules. Des insuccès aboutissant à la mort, sont en général le résultat d'une non observation de cette pratique. (Observation n° 10).

Disons, enfin, que la Pénicilline ne dispense pas du drainage chirurgical du foyer initial. La stérilisation du liquide C.R. serait, en effet, vaine si le foyer infectant persistait. (Observation n° 6). Nous avons, d'ailleurs, déjà insisté sur cette notion qui est à la base du traitement des méningites otitiques.

Signalons, toutefois, que certains auteurs ont guéri par la Pénicilline seule, sans traitement chirurgical, des méningites otogènes.

Ainsi, dans les annales d'oto-laryngologie, ROZEMBERG et ARLING publient deux cas où la Pénicilline seule a jugulé l'infection.

— Méningite à streptocoque hémolytique : le malade, avec une otite aiguë bilatérale, reçut 650.000 U.O. intramusculaire, pendant 8 jours et demi, bien que la température devint normale en cinq jours. Aucun traitement chirurgical.

— Méningite à pneumocoque, secondaire à une otite moyenne aiguë ; la guérison complète succéda à 3 injections intranspinales de Pénicilline et 800.000 U.O. intraveineuses et intramusculaires pendant 10 jours et demi. Le liquide spinal resta positif jusqu'à la 3e injection intra-rachidienne. A cause de la présence d'une otite moyenne aiguë et de la suppuration osseuse, dans l'aire adjacente à l'oreille moyenne, la Pénicilline par voie intramusculaire a été continue jusqu'à ce que la température reste normale pendant cinq jours. Aucun traitement chirurgical. — Guérison.

Quant à nous, nous pensons que cette thérapeutique (Pénicilline utilisée seule) n'aurait une action favorable que dans le cas où la méningite suc-

cèderait à une otite aiguë alors qu'il n'y a pas encore lésion d'ostéite et alors que l'infection est encore localisée aux lacs sylviens.

SULFAMIDES ET PENICILLINE.

Dans les infections peu sensibles, nous pensons qu'il ne faudra jamais omettre de faire en même temps que le traitement pénicilliné un traitement sulfamidé. Le mode d'action de la Pénicilline et des sulfamides est, en effet, totalement différent et, de ce fait, il est logique de penser qu'une souche microbienne accoutumée aux sulfamides se montrerait sensible à la Pénicilline et inversement. (Observations n° 1, 7 et 9).

Si on associe ces deux médicaments, on constate une augmentation des effets antimicrobiens; principe du renforcement d'effets allant jusqu'à la synergie, permettant de traiter des cas résistant à la Pénicilline ou aux sulfamides seuls.

La Pénicilline agit localement tandis que le sulfamide agit par voie générale.

Les inhibitions enzymatiques (sulfamido et pénicillino résistantes) créées par l'une et par l'autre de ces deux indications, se répartissent sur des facteurs différents.

C'est pour ces raisons que, chez nos malades, nous associons volontiers aux injections de Pénicilline des injections de soludagenan intra-musculaires à des doses variant de 3 à 8 gr. par 24 heures.

***

Arrivé au terme de cet exposé, signalons la venue d'un nouvel antibiotique d'une puissance exceptionnelle « la STREPTOMYCINE ». D'origine végétale, la streptomycine supprime in vitro le potentiel prolifératif et la vitalité d'un grand nombre de microorganismes. Pareille en cela à la pé-

nicilline, la streptomycine agit sur certains microbes gram-positifs, et, à l'encontre de celle-ci, sur d'innombrables microbes gram-négatifs.

Dans un proche avenir, la streptomycine pourrait se superposer à la pénicilline. Mais avant de conclure comme il se doit, attendons patiemment d'être suffisamment renseigné sur la chimiothérapie streptomycinique humaine.

ACCIDENTS DU TRAITEMENT PENICILLINE.

Les incidents au cours de la pénicillinothérapie sont rares. Toutefois, ils existent et méritent d'être signalés :

— **Accidents locaux.** — La douleur au point d'injection s'observe lorsque la solution a été trop concentrée, quelques compresses humides suffisent, en général, à soulager les malades.

Les thrombophlébites veineuses, si l'on fait des injections intra-veineuses ne sont pas rares.

TERRASSE et MORY signalent un œdème des méninges lombaires, consécutifs à des ponctions répétées, rendant impossible l'utilisation de la voie intra-rachidienne basse. On aura donc intérêt à changer d'espace à chaque injection.

— **Accidents généraux.** — Céphalées, congestion du visage, fièvre, frissons, urticaire, eczéma font songer à une sensibilisation à la Pénicilline.

ROUQUES L., dans la Presse Médicale du 31 août 1946, prétend qu'à haute dose, les injections intra-rachidiennes de Pénicilline ne sont pas toujours bien tolérées. Il cite le cas d'un enfant ayant présenté des convulsions épilectiformes après une injection intra-rachidienne de 40.000 U.O.

Evidemment, il est important au point de vue pratique d'en connaître la possibilité, pour ne pas

attribuer à une rechute ce qui relève de la médication.

Quant à nous, nous sommes de l'avis de DAWSON et HOBLY qui pensent que les phénomènes d'intolérance et de sensibilisation sont exceptionnels. Des doses massives ayant été administrées, même à des enfants, n'ont jamais donné lieu dans nos services au moindre incident.

Signalons, toutefois, un petit incident (Observation n° 1). Nous ne savons d'ailleurs s'il faut l'attribuer aux sulfamides ou à la Pénicilline. Après une amélioration, le malade fait une crise d'azotémie (2 gr. d'urée) suivie, d'ailleurs, de guérison grâce au traitement approprié. MARQUEZ et VERNEMOUZE ont publié un cas semblable au cours du traitement d'une méningite par les sulfamides, mais qui se termina par la mort (S.M.H. Paris, 22-5-45).

*
**

Afin d'illustrer ces quelques considérations sur la thérapeutique Pénicillinée, voici quelques cas de méningites otogènes traitées dans nos services spécialisés au cours de l'année 1946.

CHAPITRE IV

Observations

OBSERVATION N° 1.

C... Lucien — 15 ans.

1/1/46 — Otite moyenne aiguë. — Paralysie faciale gauche 48 heures après.

6/1/46 — Mastoïdite gauche opérée par le Professeur CALVET en clinique. Pus abondant dans la Mastoïde. Malgré l'intervention, la température ne revient pas à la normale.

12/1ï46 — Légère réaction méningée. Le malade reçoit 4 gr. de soludagenan par 24 heures en injection intra-musculaire. Pas d'amélioration. Température à 39°.

19/1/46 — Apparition à gauche d'une atteinte du VI. Le malade est évidé.
Syndrôme méningé. — Tuphos — état général très atteint. Température toujours à 39°.

20/1/46 — Le malade est admis à l'hôpital de la Grave pour Pénicillinothérapie. A ce moment, la ponction lombaire ramène:

- — Liquide louche.
- — Cellule : Mono.
- — Pas de germes visibles dans le culot.
- — Culture stérile.

On institue le traitement Pénicilline :
Le malade reçoit :

20.000 U.O. - I.R.
160.000 U.O. - I.M. } par 24 heures

23/1/46 — Nouvelle ponction lombaire ; ramène un liquide céphalo-rachidien clair.

24/1/46 — Arrêt de la Pénicilline par voie intra-rachidienne. Disparition des signes méningés et de la température ; l'état général va s'améliorant.
On continue l'administration de Pénicilline et de soludagénan par voie intra-musculaire :

160.000 U.O. .....
4 gr. de Soludagenan } par 24 heures

27/1/46 — Arrêt de tout traitement.
Le malade aura reçu :

900.000 U.O. ..... } 820.000 - I.M.
80.000 - I.R.

1/2/46 — Le malade est considéré comme guéri.

11/2/46 — Otite aiguë droite - T° à 39° - paracentèse - chute de la température, mais effondrement de la paroi supérieure du conduit.

17/2/46 — Apparition d'un œdème malleolaire, de la face et des mains.
Prostration intense - somnolence.
Urée : 2 gr. 10.
Convulsions - coma.
Un traitement symptomatique est institué (eau lactosée, diurétiques).

7/3/46 — Le malade est renvoyé dans sa famille dans un état très grave.

17/3/46 — Nous apprenons, contrairement à toute attente, que le malade est complètement guéri.

OBSERVATION N° 2.

A... Maurice — 21 ans.

10/12/45 — Otite moyenne suppurée gauche - atteinte de l'état général.

1/1/46 — Douleurs dans la région mastoïdienne gauche. - Céphalées.

4/1/46 — Douleurs mastoïdiennes intenses, température à 40°. Kernig, raideur de la nuque, céphalée, vomissements.

5/1/46 — Entré au service O.R.L. à TOULOUSE avec une T. à 39° et un syndrôme méningé.

La ponction lombaire ramène :

— Liquide louche.
— Tension : 25.
— Cell. : incomptables.
— Alb. : 1,80.

Le Professeur CALVET intervient en faisant une mastoïdectomie gauche très élargie et constate de grosses lésions. Le malade reçoit :

20.000 I.R. .....
180.000 I.M. .....
4 gr. de sulfamides I.M. ..... } par 24 heures

6/1/46 — Nouvelle ponction lombaire :

— Liquide clair.
— Tension : 25.
— Cell. : 1.
— Alb. : 0,60.

Chute thermique et amélioration de l'état général.

8/1/46 — Liquide céphalo-rachidien clair et sans germe. Arrêt de l'administration de Pénicilline par voie lombaire.

9/1/46 — Le malade reçoit :

160.000 U.O. : I.M. } par 24 heures
4 gr. de soludagenan }

Bon état général. Température revenu à la normale.

11/1/46 — Arrêt de tout traitement et guérison.

La malade aura reçu : 900.000 U.O.
dont : 80.000 U. - I.R.
820.000 U. - I.M.

OBSERVATION N° 3.

S... Jeanne — 53 ans.

28/6/46 — La malade vient consulter le Professeur CALVET pour otalgies droites et céphalées.
On diagnostique une certaine réaction de la membrane de schrapnell droite.
- Paracentèse haute, l'oreille coule moyennement. Pas de température.

1/8/45 — La malade revient en consultation pour douleurs d'oreilles et céphalées. On constate une furonculose du conduit. La traction du tragus est douloureuse.
Pas de mastoïdite. Le Professeur CALVET donne un traitement approprié, et le conduit se dégage en deux jours.

2/8/46 — L'examen otoscopique montre une perforation tympanale droite qui laisse sourdre quelques gouttes de pus. Persistance des douleurs mastoïdiennes.

4/8/46 — Brusquement apparition de signes de méningites - Perte de connaissante.

La ponction lombaire ramène :

— Liquide louche.
— Nombreux leucocytes.
— Absence de germes.

La Mastoïdectomie met en évidence une mastoïde à coque épaisse, un séquestre périantral.

Pus très abondant, surtout au niveau des cellules péri-faciales et péri-antrales.

La malade reçoit 6 gr. de sulfamides par 24 heures.

6/8/46 — Hospitalisation au Service O.R.L. - Le coma persiste ; pas d'œdème papillaire.

Le Professeur CALVET fait un évidement pétro mastoïdien ; mise à nu des méninges. Petits abcès extra-dural, caisse légèrement atteinte, mais grosse ostéite du toit de la caisse - pus très épais.

On institue le traitement Pénicilline :

30.000 U.O. - I.R.
240.000 U.O. - I.M. } par 24 heures

Pas d'amélioration. - Persistance du coma. - Incontinence d'urines qui durera 12 jours.

9/8/46 — Herpès labial supérieur ; très important, couvrant toute la lèvre.

11/8/46 — Liquide céphalo rachidien clair, arrêt de l'administration de Pénicilline par voie lombaire.

Apparition d'un état hypotanique des membres supérieurs ; parésie faciale droite.

12/8/46 — Ponction sous-occipitale ramène un liquide clair, sans germe. Pas de blocage.
L'obnubilation et l'incontinence des urines persistent.
La malade a reçu :

2.500.000 U.O. .... } 150.000 U. - I.R.
} 2.350.000 U. - I.M.

13/8/46. — Envoyée en neuro-chirurgie où M. le Professeur RISER trouve une stase papillaire. Une ventriculo-ponction ramène : liquide clair et sans germe (2 ventricules latéraux très dilatés). Aggravation de l'état général.

14/8/46 — La famille reprend la malade.

OBSERVATION N° 4.

L... Marie — 60 ans.

Vieille otorrhée gauche qui dure depuis une quinzaine d'années. Par période, la malade souffre de douleurs d'oreilles accompagnées d'écoulement de pus.

1/8/46 — Céphalées. - Température à 40°. - Coma.
La malade est envoyée au service de neuro-chirurgie où une ponction lombaire pratiquée à ce moment ramène un liquide louche sans germe.

2/8/46 — Entrée au service O.R.L. à Toulouse dans un état d'obnubilation assez prononcé. Température à 40° (Kernig, raideur de la nuque, etc...).
Evidement petro-mastoïdien gauche

qui fait découvrir une ostéite de la caisse et un cholesteatome de l'atique. Le Tegmen tympané s'effondre.
On administre :

30.000 U.O. - I.R.
100.000 U.O. - I.M. } par 24 heures

Trois jours de Pénicilline intra-rachidien.

5/8/46 — Liquide céphalo-rachidien clair. - Arrêt de l'administration de Pénicilline I.R. ; seule la voie intramusculaire est conservée. Amélioration rapide de l'état général, mais persistance d'un état subfébril nécessitant la continuation des injections de Pénicilline.
La malade aura reçu :

2.060.000 U.O. . . . } 90.000 I.R.
1.970.000 I.R.

16/8/46 — Guérison complète.

OBSERVATION N° 5.

B... Jean-Claude — 2 ans.

1/5/46 — Otorrhée gauche depuis l'âge de 4 mois.
L'écoulement devient très abondant et s'accompagne parfois de poussées thermiques.

7/6/46 — Mastoïdite gauche opérée à MOISSAC. Le lendemain, paralysie faciale opératoire probable et méningite.

8/6/46 — L'enfant est hospitalisé au service O.R.L. à TOULOUSE. Température à 40°. - Raideur de la nuque, Kernig, etc... et coma ; la ponction lombaire ramène :

— Liquide puriforme.
— Culot de lympocytes altérés de poly altérés.
— Alb. : 0,10.
— Culture stérile.

On fait un évidement petro mastoïdien avec volet décomposif. On constate de grosses lésions d'ostéite, l'os saigne abondamment.

Le traitement Pénicilline est institué ; le malade reçoit :

20.000 U. - I.R.
160.000 U. - I.M. } par 24 heures
3 gr. de sulfamides pendant 3 jours.

Le coma persiste 4 jours. Mais la température décroît progressivement.

11/6/46 — Nouvelle ponction lombaire qui ramène un liquide clair. Disparition des signes méningés et amélioration progressive de l'état général.

12/6/46 — Arrêt des injections de Pénicilline par voie lombaire ; le malade ne recevant plus que : 160.000 U.O. - I.M. par 24 heures.

A la fin du traitement, le malade aura reçu :

1.800.000 U.O. dont .... { 80.000 - I.R.
1.720.000 U.O. - I.M.

18/6/46 — Guérison complète.

OBSERVATION N° 6.

P... Albert — 36 ans.

4/4/46 — Otite moyenne aiguë droite accompagnée de douleurs mastoïdiennes à la pression.

Le malade reçoit 12 gr. de sulfamides par 24 heures.

La température continue à augmenter et apparaissent quelques signes méningés.

7/4/46 — Température est à 40° - Délire - syndrôme méningé très léger.

Le malade est envoyé au centre de Pénicillinothérapie à l'Hôpital de PURPAN où l'on fait une ponction lombaire ; une erreur bactériologique fait penser à une méningo-coccie.

Le malade reçoit :

40.000 U. - I.R..... } par 48 heures
12 gr. de sulfamides }

La température descend à 36°7.

10/4/46 — Clocher thermique à 38°5. - Obnubilation et syndrôme méningé typique.

11/4/46 — Le malade est hospitalisé au service O.R.L. où l'examen otologique fait découvrir un tympan droit rosé. Douleurs intenses dans la région mastoïdienne droite. T. à 38°5.

La ponction lombaire ramène :

— Liquide louche.

— Culot de polymeleaires altérés et nombreux diplocoques et coccie en chaînette.

— Culture : Streptocoques.

Le Professeur CALVET décide d'intervenir et pratique un évidement pétro-mastoïdien droit ; les méninges temporales sont mises à nu.

Un traitement Pénicilliné est entrepris et le malade reçoit :

30.000 U. - I.R. ....
240.000 U. - I.M. ....
6 gr. Soludagenan
} par 24 heures

13/4/46 — Ponction lombaire ramène un liquide clair. La température se maintient à 37°.
Régression des signes méningés.

14/4/46 — Ponction lombaire :
— Liquide clair.
— Pas de culot à la centrifugation.
— Culture stérile.
Bon état général. La température décroit progressivement.

15/4/46 — Arrêt des injections de Pénicilline par voie lombaire.
Continuation de la Pénicilline par voie intra-musculaire.
240.000 I.M. par 24 heures.

7/5/46 — Clocher éphémère à 38°7 ; après quelques jours, la température revient à la normale.
Apparition d'un syndrôme addisonien très léger.

12/5/46 — Guérison complète ; le malade aura reçu :

1.300.00 U.O. dont } 120.000 I.R.
1.180.000 I.M.

OBSERVATION N° 7.

L... Augusta — 16 ans 1/2.

11/11/45 — Otite moyenne aiguë gauche.

13/11/45 — Mastoïdite gauche opérée à Saint-Gaudens. Le lendemain et les jours suivants la température se maintiendra aux environs de 38°.

La malade reçoit 10 gr. de sulfamides par 24 heures.

15/11/45 — Vomissements, obnubilation et coma qui durera d'ailleurs une douzaine de jours.

Le Docteur PLANQUES constate un flou bilatéral au fond d'œil.

Pouls à 135 et T. à 39°. - Pas de nystagmus.

La ponction lombaire ramène :

— Liquide clair sous tension.

— Cell. : 0,2.

— Alb. : 0,23.

Quelques bâtonnets gram + et quelques cocci gram +

25/11/45 — La malade entre au service O.R.L. Coma profond.

Le Professeur CALVET fait un évidement pétro-mastoïdien gauche.

Mise à nu des méninges. Enormes lésions de la pointe et des cellules périfaciales, ainsi que du toit de la caisse.

La ponction du cerveau est négative. Pénicillinothérapie :

— 20.000 U. - I.R.
— 160.000 U. - I.M.
— 6 gr. de sulfamides
} par 24 heures

Nette amélioration et guérison complète.

A la fin du traitement, la malade aura reçu :

1.040.000 U.O. dont { 10.000 - I.R.
940.000 - I.M.

OBSERVATION N° 8.

M... Louise — 16 ans.

Otorrhée gauche depuis 1944 ; mal soignée.

7/2/46 — Ecoulement d'oreille bi-latéral très abondant. Céphalées. Température à 40°. Réaction méningée.

8/2/46 — La malade entre au service O.R.L. dans un état subcomateux.
La ponction lombaire ramène :
— Liquide louche.
— Albumine : 0,20.
— Cell. : 6/
— Culture staphylocoque doré.
Le Professeur CALVET fait une mastoïdectomie bilatérale. Pus abondant et grosses lésions.

40.000 I.R.
240.000 I.M. } par 24 heures
5 gr. soludagenan

10/2/46 — Aggravation des signes cliniques et de l'état général. Décès.

La malade aura reçu en trois jours :

900.000 U. dont { 120.000 U.O. - I.R.
780.000 U.O. - I.M.

OBSERVATION N° 9.

G... Rémy — 43 ans.

Vieille otorrhée gauche datant d'une vingtaine d'années.

15/1/46 — Otalgie et céphalées.

26/2/46 — Mastoïdite gauche opérée à BRIVES. Bonnes suites opératoires, mais persistance des céphalées.

11/3/46 — Méningite traitée par 12 gr. de Sulfamides par 24 heures. Pas d'amélioration. Température à 39°.

15/3/46 — Le malade entre au service de neurochirurgie à TOULOUSE ; la ponction lombaire ramène :

— Liquide puriforme.
— Culture : Pneumocoque.

Le Docteur BECQ pratique un évidement pétro-mastoïdien gauche.

Ostéite discrète au-dessus de la mastoïde et de la caisse du tympan.

Méninges paraissant épaisses et granuleuses. Toutefois, il n'y a pas de cloisonnement.

Ce malade reçoit :

20.000 U.O. - I.R.
160.000 U.O. - I.M. } par 24 heures.
6 gr. de Soludagenan

18/3/46 — Nouvelle ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien clair et sans germe.

Arrêt des injections de Pénicilline par voie lombaire ; amélioration de l'état général, mais persistance de troubles psychiques.

Le malade reçoit toujours :

160.000 U.O. - I.M. par 24 heures

10/4/46 — L'examen du fond d'œil est négatif.

On fait suivre au malade un traitement de réhydration. L'état général s'améliore progressivement, mais persiste toujours un léger déséquilibre psychique.

A la fin du traitement, le malade aura reçu :

1.905.000 U.O. dont : { 80.000 U.O. - I.R. / 1.680.000 U.O. - I.M.

OBSERVATION N° 10.

D... Victor — 7 ans.

27/11/45 — Violentes céphalées, bouffisures de la face et tuméfaction du palais osseux faisant penser à une gomme.

1/12/45 — Entre au service O.R.L. - Température à 39°.

Obturation nasale intense, douleurs, œdême papillaire droit. On fait un curetage des sinus maxillaires, frontaux, ethmoïdes gauche : pus abondant ; la température diminue.

Le malade reçoit :

3 gr. de sulf. I.M.
160.000 U.O. - I.M. } par 24 heures

il recevra : 800.000 U.O. - I.M. en cinq jours.

L'écoulement se tarit et la famille, à l'insu de M. le Professeur CALVET, emmène l'enfant, le croyant guéri.

19/12/45 — Nouvelle ascension thermique : l'enfant entre de nouveau à l'Hôpital avec une paralysie faciale droite et syndrôme méningé.

Le Professeur CALVET fait alors une mastoïdectomie droite. Il constate de grosses lésions.

Pus à staphylo.

La ponction lombaire ramène :
— Liquide très louche.
— Poly - monocytes - lympho - staphylo et strepto.
— Culture : Staphylo et strepto.
Le traitement Pénicilliné est institué de nouveau.

40.000 I.R.
240.000 I.M. } par 24 heures.
6 gr. soludagenan

L'état du malade ne s'améliore pas.

24/12/45 — Nouvelle ponction lombaire.
— Liquide clair.
— Pas de polynucliaires.
— Pas de germes.
Donc, stérilisation du liquide céphalo-rachidien 5 jours après la première injection de Pénicilline.
Toutefois, les signes méningés persistent et l'injection de Pénicilline par voie lombaire est continuée.

25/12/45 — Cloisonnement progressif inférieur.
Ponction sous-occipitale : liquide rapidement tari.

31/1/46 — Ventriculo-ponction ramène un liquide de purée de pois à staphylo et à strepto.
40.000 U.O. de Pénicilline sont injectés par ses différentes voies et par 24 heures.

1/2/46 — Fièvre à grandes oscillations. - Coma et mort.

Le malade aura reçu une dose totale de :

2.500.000 U.O. dont : } 2.100.000 U.O. - I.M.
400.000 U.O. - I.R.

OBSERVATION N° 11.

M... Jeanine — 18 ans.

A l'âge de 13 ans, otite moyenne aiguë gauche banale se transformant en otite chronique.

Pas de douleurs, pas de céphalées, pas de vertiges.

9/11/46 — Otalgies et douleurs dans la région mastoïdienne gauche. La température augmente et apparaissent quelques vomissements.

10/4/46 — Hospitalisée à l'Hôpital de Purpan, où on lui administre sulfamides et Pénicilline.

12/4/46 — La malade rentre au Service O.R.L. avec un syndrôme méningé complet. Température à 40°.

13/11/46 — Evidement pétro-mastoïdien gauche ; on découvre une ostéite du toit de la caisse et un cholesteatome otitique antral suppuré. La ponction lombaire ramène :

— Liquide purulent à polynucleaires et à monocytes.

— Quelques bacilles intercellulaires gram —

L'examen bactériologique du pus de l'oreille montre :

— Polynucléaires.

— Nombreux germes gram —

Le traitement pénicilliné est institué :

40.000 U.O. - I.R.
240.000 U.O. - I.M. } par 24 heures.

14/11/46 — Légère rémission. - Température à 37°5.

15/11/46 — Clocher thermique à 40, mais état général satisfaisant.
A l'administration de Pénicilline on ajoute 10 cc. de Néococcyl intra-rachidien par 24 heures.

19/11/46 — 40.000 U.O. par voie sous-occipitale.
240.000 U.O. I.M.
10 cc. de néococcyl.
La ponction lombaire ramène un liquide purulent.
L'examen du fond d'œil montre une stase papillaire bilatérale.
Des clochers thermiques à 40° succèdent à des périodes de rémissions à 37°.
Pas d'aggravation de l'état général.

23/11/46 — Décès. - Le liquide céphalo-rachidien étant toujours puriforme, cette malade aura reçu :

400.000 U.O. I.R.
2.800.000 U.O. 2.400.000 U.O. I.M.
70 cc. de néococcyl.

Conclusions

La Pénicilline, nous venons de le voir, est un extraordinaire médicament qui, dans les méningites otogènes renverse le pourcentage des mortalités et des guérisons en faveur de ces dernières. Vis-à-vis des oto-méningites, elle nous a fait gagner un terrain analogue aux sulfamides dans les méningites cérébro-spinales, érysipèle ou la pneumonie.

— La Pénicilline seule ne peut pas guérir les méningites otogènes.

— L'association Pénicilline-Chirurgie a nettement amélioré le pronostic de ces affections et 80 % des cas observés dans nos services ont parfaitement guéri.

La Pénicilline, en effet, ne vaccine pratiquement pas et, s'il reste après la dernière injection un gîte infectieux, la rechute est toujours possible et le traitement devra, bien souvent, être repris dans des conditions souvent bien plus difficiles.

— Lorsque la guérison se fait attendre et qu'il existe des symptômes pouvant faire redouter un cloisonnement, il y a intérêt à injecter la Pénicilline directement dans les ventricules. Des insuccès aboutissant à la mort sont en général le résultat d'une non observation de cette pratique.

— Dans les infections peu sensibles, il ne faut jamais omettre de faire, en même temps que le traitement Pénicillíné, un traitement sulfamidé.

Le Président de la thèse :

J. CALVET.

Vu le Doyen :

J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 23 Décembre 1946.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
PAUL DOTTIN.

« BIBLIOGRAPHIE » [1]

ALLMAN Ch. — *Pénicilline en otologie* (The journal of the américan Médical association. 8 Sept. 1945. Pages 109-112. In les Annales d'octolaryngologie n° 11-144-1945. Juillet-Septembre 1945. - P. 435-436.

BOUCHET et LEROUX. — *La sulfamidothérapie en otologie.* Annales d'O.R.L. 1944 - n° 1-2-3.

BINET. — *Abcès otitique du cerveau et pénicilline.* Communication au congrés O.R.L. - Paris 22-23-24 Octobre 1946.

BUZOIAND (g). — *Commentaires sur les causes qui contrarient la guérison des méningites otitiques à l'époque sulfamidique actuelle* (acta oto-laryngo..., Stockholm 1941 29, 2, pp. 113-122.

CALVET J. — *Contribution au traitement des méningites à pneumocoques par les sels biliaires.* - Toulouse Médical 1937 15/12/36 - P. 24.

CALVET J. et BEC. — *2 cas de méningites otogènes à streptocoques traités par le 1162 F.* - Toulouse Médical 1938 20 Mai 1938 p. 529.

CALVET J. — *Le traitement des méningites otitiques* (réponse à l'enquête de la « Vie Médicale », 25 Oct. 1938.

CALVET J. — *A propos de 3 cas d'infections à pneumocoques mucosus* (Mastoïdite, méningite, sinusité) Toulouse Médical 1935 - p. 774.

CALVET J., CLAUX, BERTROU. — *10 nouveaux cas de méningites otogènes traités par la pénicilline.*,. Oto - Neuro - Ophtalmo. Toulouse, Décembre 1946.

(1) Nous n'avons pas voulu faire la bibliographie complète de cette question et nous ne rapportons ici que les principaux ouvrages que nous avons consulté pour notre thèse.

Calvet - Planques. — *Méningites otogènes à streptocoques guéries par sulfamidothérapie.* Société O.N.O. Toulouse, 22 Février 1943.

Calvet - Planques. — *Sur 10 cas de méningites otogènes.* - Société O. N. O., Toulouse, Janvier 1945.

Calvet - Geraud - Claux. *Abcès extra dural de la fosse cérébelleuse.* O. N. O., Toulouse, le 26 Février 1946.

Calvet. — *Bactériologie des otomastoïdites.* Congrès de l'oto-laringologica latina. Bucarest 1937. (Voir O. R. L. - International).

Cambrelin. — *Les possibilités dans l'emploi de la pénicilline en O.R.L.* (Soc. Belge d'otologie, rhinologie, laryngologie. Séance du 8 Juillet 1945. - L'oto-rhino-laryngologie nº 8 - Août 1945, p. 262).

Canuyt (G). — *Quatre cas de méningites aigues d'origine otogène.* Traités par l'intervention chirurgicale large et le 1162 F. Guérison - O.R.L.I. - Avril 1940.

Dubois. — *Pénicilline et méningites à pneumo.* (Thèse Strasbourg 1945.

Duvernoix. — *Traitement des méningites septiques et otogènes par le 1162 F.* - Amédée Legrand, éditeur. Paris 1938.

Escat et Barbier. — *Sept cas de méningites otogènes traités par la pénicilline.* Communication au congrès O.R.L. - Paris, 22, 23, 24 Oct. 1946.

Enjalbert - Monnier. — *Sémeiologie cytologique des états méningés aigus.* Toulouse Médical - Novembre 1946.

Gaston. — *Deux observations de guérison de méningites otogènes purulentes par la pénicillothérapie.* Communication au congrès O. R. L. - Paris le 22, 23, 24 Oct. 1946.

Gensolles et Montgautier. — (1946). *Méningite otitique à pneumococcus mucosus ; consécutive à une labyrinthite, traitée par la pénicilline, puis par les sulfamines.* - Guérison. Annales oto-laryngo - Tome 13 - 1943 nº 1-2 (Janvier-Février 1946). Page 40.

Joannes. — *La pénicilline ee ses applications en oto-laryngologie.* (Livre de Méd. de Paris. - 3 Mai 1945.

Journal Médical Français. — Tome XXXV, nº 7 Juillet 1946. - *La pénicillinothérapie.*

JOURNAL MÉDICAL DE LYON. — N) 635. - 20 Juin 1946. - *La pénicillinothérapie.*

LEROUX ROBERT et BEZARD. — *Contribution à l'étude de la pénicillothérapie en O. R. L.* Communication au congrès O. R. L. - Paris 22, 23, 24 Oct. 1946.

LEVADITI. — *La pénicilline et ses applications thérapeutiques.* Edit. (Masson 1945).

C. LEVADITI. — *La streptomycine...* La Presse Médicale n° 48, 5 Octobre 1946, p. 656.

LOOPER. — *Sulfamidothérapie.* Edit. Masson 1944.

MARCAILLOU. — *Contribution au traitement des méningites otogènes.* (Thèse Toulouse 1945).

MARTIN-NITTI. - *La pénicilline et ses applications cliniques.* (Edit. Flammarion 1945).

MAS PETIOL. — *La pénicilline en O. R. L. d'après les travaux américains* (Gazette Médicale de France, t. 24, p. 465-467).

MONNIER Jean. — *Pénicilline toutes ses applications thérapeutiques en médecine, chirurgie et spécialités.* (Edit. Bailliere 1946).

MOULONGUET, PIQUET, DELOBELLE. — *Rapport O.R.L.* Société Française, Octobre 1935.

PIQUET. — *Un an de pénicillothérapie en O.R.L.* Communication au congrès O.R.L. Paris 22, 23, 24 Oct. 1946.

PIQUET. — *Annales otolaryngologie.* 1er Février 1940, p. 71.

PIQUET Jean. — *La pénicilline en otolaryngologie.* (Le concours médical n° 13, 14, 10 Avril 1946, p. 305-307.

POORTMANN. — *Les Mastoïdites.* Masson 1945.

RAMMELKAMP et KEEFER. *Excrétion and Toxicite of Pénicillin administrated by intrache al injections.* American Journ. Med. Soc. 205-342.

ROUGET et LEMARIYE. — *La pénicilline en oto-rhino-laryngologie.* (Annales d'oto-laryngo. Tome 13 - 1946 - n° 3 - 4 Mars-Avril). Masson 1946.

ROUQUES L. — *Un incident des injections intra-rachidiennes de pénicilline.* Les convulsions. Presse Médicale. 31 Août 1946, n° 40, p. 556.

ROZENBERG et A. ARLING. — *Pénicilline dans le traitement de la méningite.* (J.A.M.A. 12 Août 1944).

ROZENBERG et SYLVESTER. — *The excretion of Penicillia in the fluide in meningitis* (Science 1944, T.G. pp. 132-135).

STRUBE (G.). — *Pénicillinothérapie en oto-laryngologie* (archives of otolaryngologie). Chicago, 42 n° 45. Nov.-Décembre 1945, p. 327-338. In : La semaine des hôpitaux de de Paris, n° 14. Avril 1946, p. 624.

TERRACOL J. — *Les sulfamides en oto-rhino-laryngologie.* (Edit. Masson 1945).

TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE AIGUE. — (*Section de Neurologie, Royal Soc. of Médecine de Londres.* - 1es Mars 1945).

TURPIN et CHASSAGNE. — *La Pénicilline Pharmacologie et thérapeutique.* (1 vol. Paris 1945, Doin, éditeur).

VEZINA. — *Convulsions provoquées par des injections intranspinales de pénicilline.* (L'Union Médicale du Canada 1940, 75, 538-542.

WARING et SMITH. — *Combined Pénicillin and sulfonamide-thérapy in the treatement of pneumococci méningitis* (J.A.M.A. 1944 T. CXXVI pp. 418-424.